

В.Н. Запорожан
С.Г. Бугайцов
В.В. Степула
С.А. Стороженко

Одесский государственный
 медицинский университет

Одесский областной
 онкологический диспансер,
 Одесса, Украина

Ключевые слова: рак молочной
 железы, HER2-позитивный,
 Герцептин, химиотерапия,
 эффективность, качество жизни.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕРЦЕПТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАПУЩЕННЫМИ ФОРМАМИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Приведены результаты клинических наблюдений, согласно которым применение МкАТ — Герцептина сочетанно с современной химиотерапией у больных с запущенными формами HER2-позитивного рака молочной железы является патогенетическим обоснованным, сопровождается объективным ответом, способствует повышению общей выживаемости и улучшению качества жизни пациенток.

ВВЕДЕНИЕ

Количество случаев рака молочной железы (РМЖ) в Украине, так же как и в большинстве развитых стран мира (США, Канада, страны Западной Европы, Австралия, Израиль), из года в год растет, что выводит его на первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин (25% от всех случаев рака). В Украине количество заболевших в абсолютных цифрах возросло с 14 171 (1998 г.) до 15 349 (2008 г.), на 100 000 женского населения — соответственно с 54,1 до 61, 7. Каждые 35 мин в Украине выявляют новый случай РМЖ и каждый час от данного заболевания умирает одна женщина (!), что ведет к утрате более 33 000 человеко-лет жизни. Каждая женщина, заболевшая РМЖ, в среднем теряет 17–18 лет жизни, а это составляет 53% от всех потерь женской популяции в нашей стране [1]. Тревожным фактом является то, что количество больных в возрасте 30–40 лет, страдающих РМЖ, постоянно растет. Так, в США у 6% женского населения в указанном возрасте развивается РМЖ, а в Украине — у 8%. Социальное значение этой формы рака настолько велико, что научные исследования по проблемам РМЖ занимают одно из ведущих мест в современной онкологии [1–3].

В настоящее время многие вопросы патогенеза, диагностики и выбора оптимальной программы лечения больных РМЖ окончательно не решены. Концентрация усилий ведущих онкологических центров мира привела к тому, что за последние годы существенно расширилось представление об особенностях биологии РМЖ: идентифицирован ряд характерных генетических изменений (*BRCA-1*, *BRCA-2* и др.); исследуются биологические показатели, которые могут иметь определенное прогностическое значение; изучаются возможные маркеры чувствительности РМЖ к химио- (ХТ), гормоно- (ГТ) и иммунотерапии (ИТ) [1, 4].

Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии открыл возможности для развития новых подходов к лечению больных со злокачественны-

ми новообразованиями, в частности, разработка гибридной технологии позволила создать МкАТ, которые уже активно используются в онкологической практике. Сенсацией в клинической онкологии признана разработка МкАТ — Герцептина (трастузумаба). Этот препарат открыл новый раздел в современном лечении больных РМЖ: применение Герцептина позволяет целенаправленно воздействовать на злокачественные клетки в молочной железе, экспрессирующие HER2 [5]. Отягощенный прогноз у больных HER2-позитивным РМЖ хорошо известен онкологам [6].

Онкоген *HER (c erb-2)* расположен на хромосоме 17q21, кодирует рецептор HER2 эпидермального фактора роста (EGFR). Рецептор HER2 представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 185 кДа, обладающий тирозинкиназной активностью. HER2 формирует гомо- или гетеродимеры с другими представителями семейства рецепторов типа Her3 и Her4, связывая специфичные лиганды neuregulin/herregulin. Димеризация HER2 приводит к активации рецептора, что запускает каскад механизмов, приводящих к пролиферации и дифференцировке клеток. У человека экспрессия *HER2* выявляется в нормальных тканях, однако его амплификация характерна только для опухолевых клеток и ее отмечают в 20–25% случаев РМЖ [7]. Амплификация *HER2* происходит на самых ранних этапах развития РМЖ и сохраняется на всем протяжении заболевания [6]. Гиперэкспрессия белка вызывает независимую от лиганда активацию рецептора и, как следствие, митогенную активность [7]. Необходимо отметить, что амплификация онкогена *HER2* часто сочетается с другими неблагоприятными прогностическими признаками, такими как отсутствие в опухоли рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (ПР), высокая степень злокачественности и т. д. Больные РМЖ с гиперэкспрессией HER2 подвергаются высокому риску метастазирования в головной мозг (до 30% случаев) [6]. В связи с этим у пациенток с HER2-позитивным РМЖ на-

блюдается более агрессивное течение болезни и неблагоприятный прогноз [7].

Появление в арсенале онкологов Герцептина (трастузумаба) позволило улучшить прогноз заболевания. Герцептин является гуманизированным иммуноглобулином (IgG1) с встроенным мышинным анти-HER2 МкАТ (mu MAб 4D5), направленным против внеклеточного домена HER2. Герцептин — уникальный препарат, обладающий четырьмя механизмами действия: активирует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность; предотвращает формирование p95HER2, поврежденной и очень активной формы HER2-рецептора; прекращает пролиферацию клеток в результате блокады внутриклеточных сигнальных путей от этого рецептора; подавляет HER2-опосредованный ангиогенез.

Впервые лечебный эффект Герцептина был продемонстрирован у женщин с HER2-позитивным метастатическим РМЖ. Период полужизни препарата в организме составляет 21 день, поэтому схема введения Герцептина — 1 раз в 3 нед используется наиболее часто.

Цель работы — оценка эффективности и переносимости Герцептина (трастузумаба) производства «Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария) при лечении больных с HER2-позитивным РМЖ. Исходя из поставленной цели, были определены следующие задачи: изучить влияние Герцептина на течение заболевания; изучить переносимость и побочные эффекты Герцептина.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Работа проведена на базе отделения химиотерапии Одесского областного онкологического диспансера (ОООД). Женщинам с HER2-позитивным РМЖ был выполнен комплекс обследований, проводимых в динамике лечения, который включал в себя сбор анамнеза, лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимические анализы крови, коагулограмма крови), клиническо-инструментальные исследования (ультразвуковое исследование молочных желез, органов малого таза, брюшной полости; рентгенография органов грудной клетки; остеосцинтиграфия; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости) и гормональные исследования.

В данной статье приведено 2 клинических случая лечения Герцептином (трастузумабом) пациенток с запущенными формами РМЖ с HER2-позитивным статусом.

Пациентка Д., 55 лет, история болезни № 6826, диагноз: рак левой молочной железы $pT_3N_2M_1$, IV ст., Па клиническая группа. Поступила в отделение химиотерапии ОООД 22.12.2008 г. В процессе обследования у больной, согласно данным КТ органов брюшной полости с контрастированием, были выявлены множественные метастазы в печени. Больной в отделении была выполнена трепан-

биопсия опухоли молочной железы с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Согласно данным иммуногистохимического исследования у больной выявлен HER2-, PЭ-, PП-позитивный статус РМЖ.

С 20.02.2009 г. больная получала 6 лечебных курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме РА: липосомальный доксорубин в сочетании с паклитаксолом на фоне введения Герцептина в дозе 4 мг/кг массы тела (первое введение) и далее по 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. В процессе лечения у больной, согласно данным контрольной КТ органов брюшной полости, выявлена выраженная положительная динамика, заключающаяся в полной регрессии метастатических очагов в печени и первичной опухоли в молочной железе после 3 курсов ПХТ в сочетании с Герцептином. После 40 нед приема Герцептина в указанной дозировке больная начала принимать препарат в дозе 6 мг/кг массы тела 1 раз в 3 нед.

Пациентка принимает лечение препаратом Герцептин в течение 1 года. Ей периодически выполняют эхокардиоскопию (ЭКС). Согласно данным ЭКС ухудшения сердечной деятельности не отмечено, фракция выброса левого желудочка не уменьшилась.

Больная Н., 50 лет, история болезни № 11379, диагноз: рак левой молочной железы $pT_4N_1M_0$, Пв ст., Па клиническая группа. Наблюдается в ОООД с февраля 2006 г. Больная получила 4 курса ПХТ в неoadьювантном режиме по схеме АС: липосомальный доксорубин в сочетании с циклофосфамидом. 5.12.2006 г. больной была произведена операция в объеме левосторонней радикальной мастэктомии по Маддену. Гистологическое заключение № 30228: инфильтративный протоковый рак молочной железы, умереннодифференцированный, II степень злокачественности. Лечебный патоморфоз III степени. В одном регионарном лимфоузле метастаз опухоли. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов (PЭ, PП) и HER2 — позитивная. В послеоперационный период больная получила курс телегамматерапии в адьювантном режиме на послеоперационный рубец в суммарной очаговой дозе (СОД) — 40 Гр, на надключичные, подключичные и подмышечные лимфоузлы СОД — 40 Гр и на парастернальные лимфоузлы СОД — 40 Гр.

13.03.2007 г. пациентка получила 1 курс ПХТ по схеме АС в адьювантном режиме. В сентябре 2008 г., согласно данным КТ органов грудной клетки, диагностированы множественные метастазы в легких. С декабря 2008 г. больная начала получать паклитаксел в дозе 80 мг/м² 1 раз в неделю (всего 8 курсов) на фоне приема Герцептина в дозе 4 мг/кг массы тела в 1-й день и далее по 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. После получения 7 курсов ХТ в монорежиме в сочетании с приемом Герцептина, согласно данным контрольной КТ органов грудной клетки, отмечали выраженную положительную динамику, заключающуюся в уменьшении размеров метаста-

тических очагов в легких на $\approx 50\%$ с последующим образованием фиброза в области очагов (рис. 1, 2). После 40 нед приема Герцептина в указанной дозировке больная продолжает получать препарат в дозе 6 мг/кг массы тела 1 раз в 3 нед. Лечение Герцептином больная переносит удовлетворительно. Больной периодически выполняют ЭКГ, которая подтверждает отсутствие отрицательного влияния препарата на миокард и сохранение фракции выброса левого желудочка.

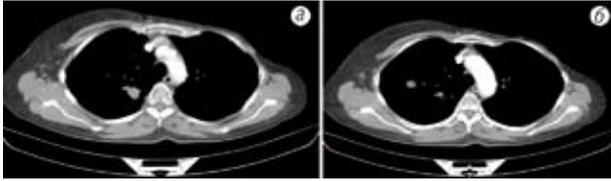


Рис. 1. До лечения: метастатические очаги в S2 правого легкого (25 x 16 мм) (а) и S1 правого легкого (19 x 15 мм) (б)

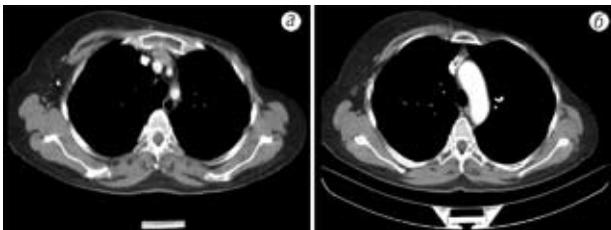


Рис. 2. После 7 курсов лечения: в S2 (а) и S1 (б) правого легкого на месте ранее определяемых образований фиброз легочной ткани

Приведенные клинические случаи показывают, что у женщин с РМЖ с HER2-позитивным статусом препарат Герцептин (трастузумаб) повышает общую выживаемость и улучшает качество жизни.

Таким образом, лечение пациенток с запущенным HER2-позитивным РМЖ рекомбинантным МкАТ Герцептином (трастузумабом) в сочетании с курсами ХТ является патогенетически обоснованным и способствует повышению общей выживаемости и улучшению качества жизни этих тяжелых больных.

ВЫВОДЫ

1. Для лечения пациенток с запущенными формами РМЖ с HER2-позитивным статусом Герцептин (трастузумаб) является препаратом выбора, так как обеспечивает максимальный клинический эффект с минимальными побочными реакциями.

2. Препарат Герцептин полностью соответствует международным требованиям по критериям эффективность/безопасность, что является крайне актуальным.

3. Комплексное лечение при запущенных формах HER2-позитивного РМЖ Герцептином (трастузумабом) в сочетании с курсами ХТ является патогенетически обоснованным и способствует повышению общей выживаемости и улучшению качества жизни этих тяжелых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грубник ВВ, Соколов ВН, Степула ВВ и др. Заболевания молочной железы. Одесса: Астропринт, 2001: 3–6.
2. Малыгин ЕН, Сидоров СВ, Шевченко СП и др. Использование кожно-жировых лоскутов на питающих ножках в реконструкции молочной железы у онкологических больных. Маммология 1994; 4: 37–9.
3. Пугырский ЛА. Рак молочной железы. Минск: Вышэйшая школа, 1998: 5–6.
4. Лекції з клінічної онкології / За ред акад АМН України ГВ Бондаря / Донецьк: ТОВ «Цифрова типографія», 2007: 59–61.
5. Личиницер МР. Новые противоопухолевые препараты на основе моноклональных. Рус мед журн 2002; 10 (14): 2–3.
6. Семиглазов ВФ. Значение Герцептина в таргетной адьювантной терапии рака молочной железы. Фарматека 2007; 18: 8–10.
7. Калерт С, Конекни Дж, Руел И и др. Моноклональные антитела в лечении рака молочной железы: трастузумаб. Рус мед журн 2005; 13 (23): 11–7.

EXPERIENCE OF HERCEPTIN APPLICATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH THE HER2 POSITIVE NEGLECTED FORMS OF BREAST CANCER

V.N. Zaporozhan, S.G. Bugaytsov, V.V. Stepula, S.A. Storozhenko

Summary. Application of the recombinant monoclonal antibody Herceptin in combination with a modern chemotherapy at patients with the neglected forms of HER2 positive breast cancer is not only pathogenetic, but also is instrumental grounded in the increase of general survivability and improvement of patient's quality of life.

Key Words: breast cancer, HER2 positive, Herceptin, chemotherapy, efficacy, life quality.

Адрес для переписки:

Бугайцов С.Г.
65056, Одесса, ул. Неждановой, 32
Областной онкологический диспансер,
кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики,
лучевой терапии и радиационной медицины